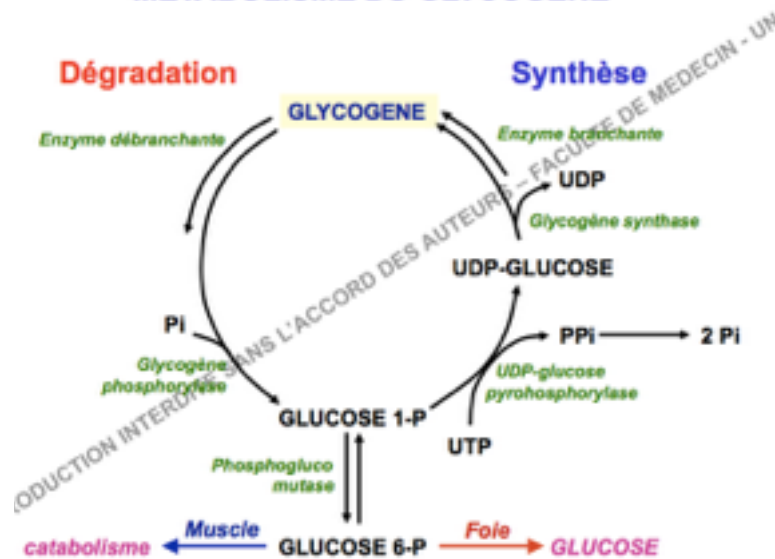


# Glycogénolyse

## I- Glycoqène

### METABOLISME DU GLYCOGENE



Le **glycogène** est :

- ★ Stocké dans les **granules cytoplasmiques** des cellules hépatiques et musculaires (contenant la plupart des enzymes nécessaires à sa synthèse et/ou sa dégradation)
- ★ Une **forme de stockage** du glucose permettant de le distinguer avec les réserves directement utilisables. Plus stable et facilement mobilisable, il est peu osmotique (aucun mouvement d'eau dans la cellule).

## Structure

★ **Homo-polysaccharide** formé de 60 000 résidus de α-D-glucose avec une masse de 10<sup>8</sup> daltons

★ 2 types de liaisons :

- **Linéaires** : α(1→4)
- **Branchements** : α(1→6) tous les 8 à 10 résidus

★ Ainsi, le glycogène est une structure compacte, moins fibrillaire présentant un grand nombre d'extrémités non-réductrices.

NB : Seul le 1er carbone est réducteur, cel dernier étant lié à une molécule de glycogénine.

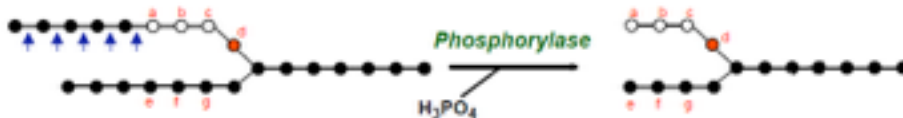
## Stockage

	FOIE	MUSCLE
Rôle	Maintien de la glycémie en début de jeûne	Réalisation d'un travail musculaire
Quantité	100g (6-8% du poids du foie) Epuisé en 24h de jeûne	400g (1-2% du poids du muscle) Epuisé en 1 à 2 jours de jeûne

## II- Réactions de la glycogénolyse (production de glucose dans le foie + muscle) par phosphorylyse

Période post prandiale	Foie + muscles stockent le glucose → <b>PAS Glycogénolyse</b>
Période post absorptive	Foie libère glucose pour les tissus glucodépendants (cerveau++, GR) → <b>Glycogénolyse</b>
Période d'activité	Muscles libèrent le glucose <b>MAIS l'utilisent sur place</b> → <b>Energie</b> (glycogénolyse puis glycolyse, etc)

### Glycogène phosphorylase



Enzyme qui catalyse la phosphorylyse d'une liaison  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  du GG à l'aide molécule de phosphate ( $\text{HPO}_4^-$ ) → Production de Glucose 1-Phosphate

NB : phosphorylyse (=lyse à l'aide d'un P) ≠ phosphorylation (=fixation d'un phosphate grâce à l'ATP) → Enzymes différentes



La GP est active jusqu'à 4 résidus d'un branchement (liaison  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ ), en raison de la distance des sites de fixation et catalytique. Après elle sera bloquée !

★ Le G1P libéré, est transformé en G6P (par déplacement du phosphate), molécule plus réactionnelle, par la phosphoglucomutase, pour former un carrefour métabolique.

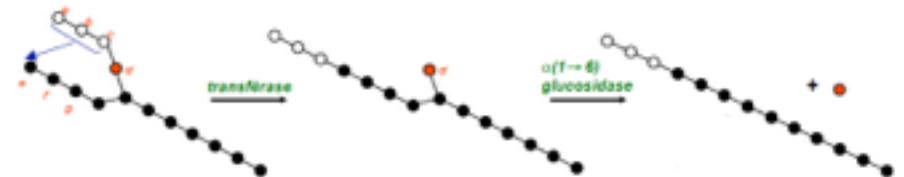
### Enzyme débranchante

Enzyme manométrique permettant la déramification du glycogène & exprime **2 sites actifs (= 2 activités)** :

★ **Activité transférase** → permettant le **transfert** de 3 ou 4 résidus de glucose vers une autre extrémité pour ne laisser qu'un résidu au niveau du branchement

★ **Activité liaison  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  glucosidase** → permettant l'élimination du dernier glucose par **hydrolyse** de la liaison  $\alpha(1 \rightarrow 6)$

### Déramification du glycogène

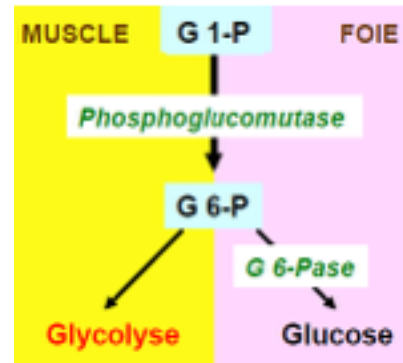


NB : A chaque clivage de ramification, un glucose est libéré; il peut rejoindre alors directement la circulation sans être phosphorylé.

## Le glucose-6-phosphate

★ **Muscle** : dégradation du glycogène en G1P et quelques résidus de glucose. Le G1P est transformé en G6P pour permettre très rapidement la glycolyse et produire de l'énergie nécessaire à la contraction.

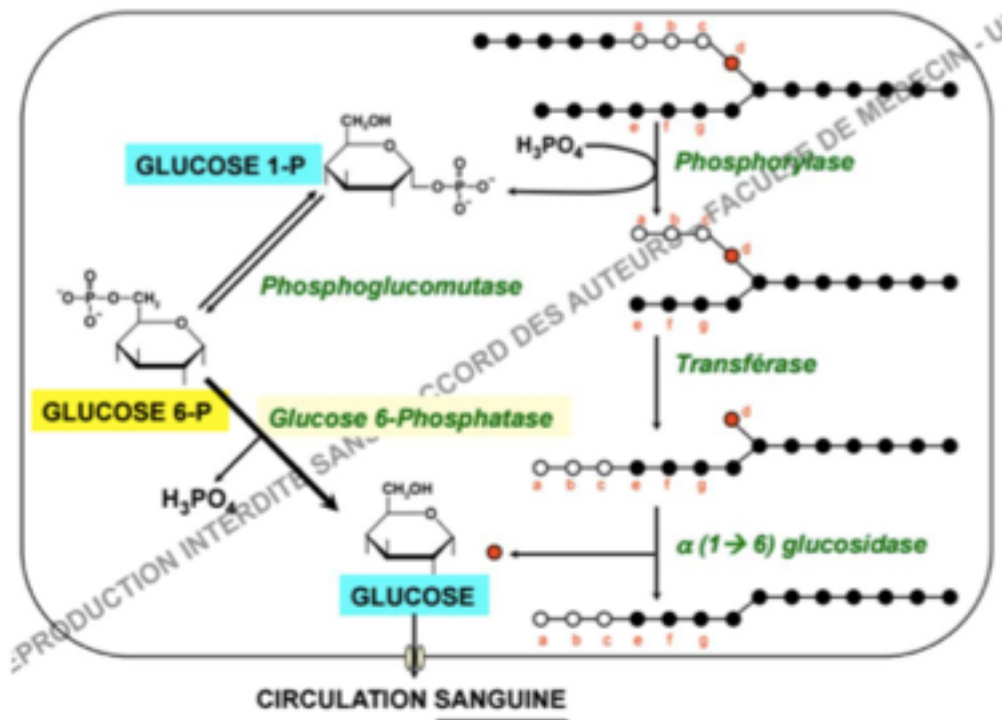
★ **Foie** : Bloqué dans la cellule à cause du phosphate, le G6P est déphosphorylé par la G6Pase pour former du glucose libre et ainsi permettre la redistribution aux différents organe.



La Glucose-6-phosphatase = enzyme présente ***uniquement dans le réticulum endoplasmique du foie et de rein.***

Ainsi, le G6P : dans le cytoplasme, doit atteindre cette région pour subir sa déphosphorylation. Pour cela, il utilise un *transporteur spécifique*. Après la réaction, le phosphate inorganique et le glucose utilisent d'autres transporteurs (GLUT2 pour le glucose) pour passer du RE au cytoplasme. Ces 3 transporteurs forment ensemble la **G6P translocase**.

## Résumé Glycogénolyse hépatique



### III- Régulation Hormonale

★ **Enzymes** : Phosphorylase kinase (PhK) et la Glycogène phosphorylase (GP)

• **NB : PAS de régulation de l'enzyme débranchante !**

★ **Hormones** : insuline, glucagon (foie) et adrénaline (muscle)

★ **Effecteurs allostériques** : AMP/ATP, G6P et  $\text{Ca}^{2+}$  dans le muscle ; le glucose dans le foie

#### Hormones

★ **Insuline** → Hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les cellules **B** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine → Seule hormone **hypoglycémiante** ++ Agit sur les cellules hépatiques, musculaires et adipocytaires (récepteurs spécifiques). Elle stimule les voies anaboliques de stockage d'énergie. Elle inhibe la glycogénolyse et néoglucogénèse et stimule la glycolyse et la glycogénogénèse

★ **Glucagon** → Hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les cellules **a** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine → Hormone **hyperglycémiante**. Agit principalement sur les cellules hépatiques. Elle stimule la glycogénolyse et néoglucogénèse et inhibe la glycolyse et la glycogénogénèse.

★ **Adrénaline** → Hormone dérivée d'amine synthétisée et sécrétée par les neurones et la médullo-surrénale. Agit principalement au niveau des muscles et du tissu adipeux. Elle stimule la glycogénolyse et inhibe la glycogénogénèse.

★ **Glucagon et adrénaline** ★ exercent leur action via une augmentation d'AMPc et l'activation de PKA (phosphorylase kinase AMPc-dépendante). Leurs récepteurs présentent 7 domaines transmembranaires et forment une même famille.

#### Les enzymes

#### ★ Phosphorylase Kinase ★

Enzyme hétérotétramérique (**4 sous-unités**) constituée de **16 chaînes** :

★  **$\alpha$  et  $\beta$**  : Sous-unités régulatrices, elles peuvent être phosphorylées par la PKA

★  **$\gamma$**  : Sous-unité catalytique

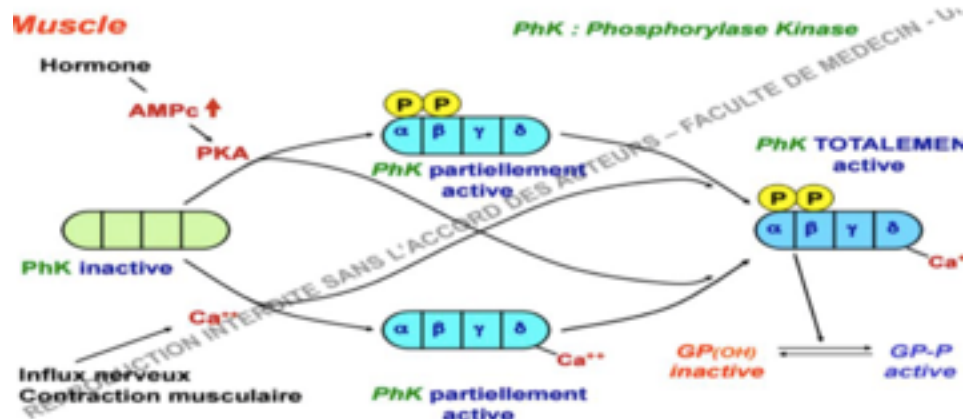
★  **$\delta$**  : Sous-unité calmoduline (uniquement dans le muscle) qui fixe le  $\text{Ca}^{2+}$  pour permettre la contraction.

→ Régulée par des mécanismes de phosphorylation (glucagon dans le foie et adrénaline dans le muscle) et d'allostérie ( $\text{Ca}^{2+}$  dans le muscle) :

• Déphosphorylée et sans  $\text{Ca}^{2+}$  : **inactive**

• Phosphorylée et présence de  $\text{Ca}^{2+}$  : **active**

• Etat intermédiaire : **partiellement active**



### ★ Glycogène phosphorylase ★

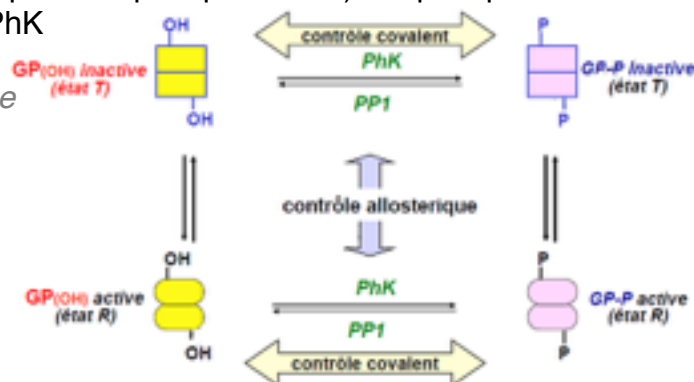
☆ Régulation :

- Covalente : phosphorylée active, déphosphorylée inactive
- Allostérique : forme R active, forme T inactive

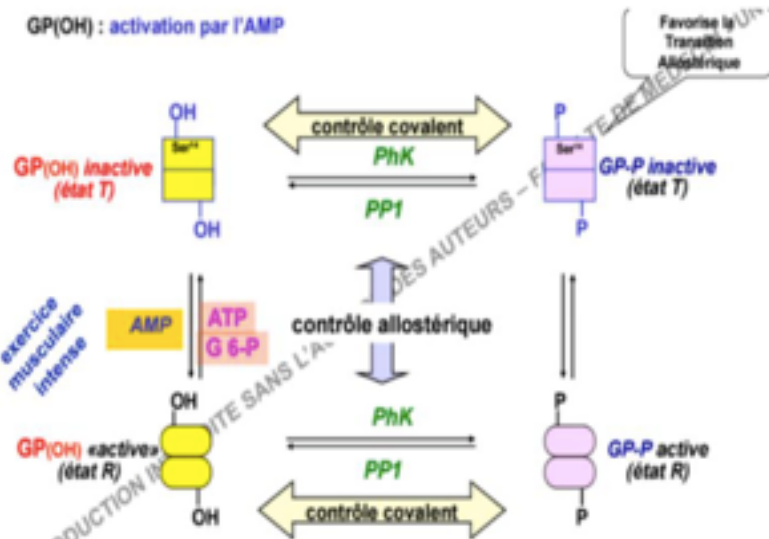
☆ Régulation covalente : **La phosphorylation favorise la transition allostérique** (vers la forme R). Elle dépend de 3 enzymes :

- PKA : phosphoryle et active la PhK
- PhK : phosphoryle et active la GP
- PP1 (phosphoprotéine phosphatase 1) : déphosphore et inactive la GP et PhK

Δ La GP du muscle et du foie sont des isoenzymes



### GP dans le **muscle**



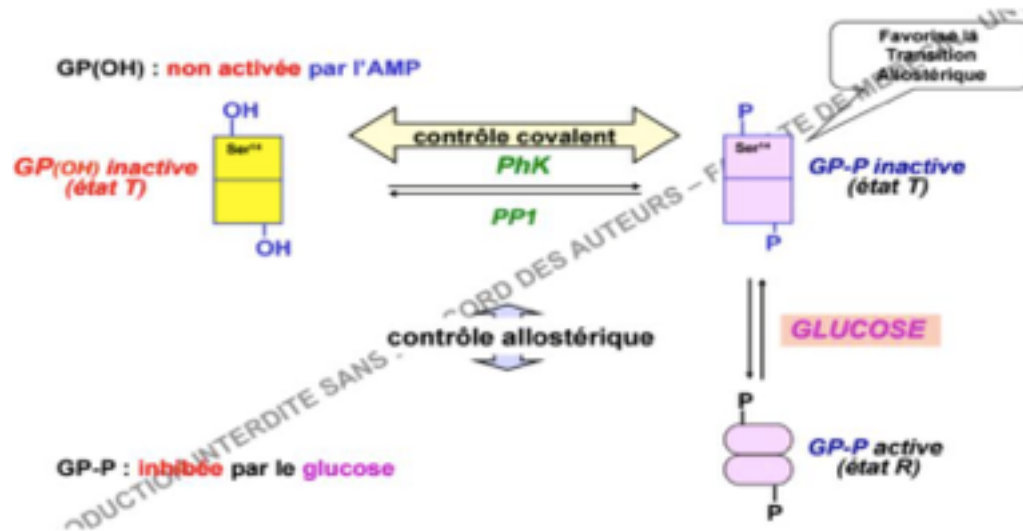
☆ **Prédominance de l'allostérie sur la phosphorylation :**

- Lors de la contraction musculaire, l'augmentation de l'AMP entraîne l'activation allostérique de la GP (OH) sous forme R.
- Lorsque les réserves énergétiques sont suffisantes, l'augmentation d'ATP et de glucose-6-phosphate entraîne l'inhibition allostérique de la GP (OH) sous forme T.

☆ **Régulation très dépendante du niveau énergétique.** On pourra cependant avoir aussi une phosphorylation sur la Ser<sup>14</sup> via l'adrénaline.



## GP dans le foie



### ☆ Prédominance de la phosphorylation sur l'allostérie :

- Lors d'une hypoglycémie, le foie dégrade le glycogène par activation covalente de la GP. Le glucagon entraîne la phosphorylation sur sa Ser<sup>14</sup>.
- Une fois la normoglycémie retrouvée, un contrôle allostérique du glucose inhibe la GP-P et expose sa Ser<sup>14</sup> à la PP1 (activée par l'insuline).

### ☆ Aucune dépendance à l'AMP et ATP

## ★ La Phosphoprotéine phosphatase ★

En l'absence de l'inhibiteur 1, la PP1, active, déphosphoryle la glycogène synthase (GS : enzyme de la GGG), la GP, et la Phk.



★ L'inhibiteur 1 inhibe la PP1 en la dissociant des autres enzymes. Sa synthèse est favorisée par le glucagon et l'adrénaline. L'insuline entraîne en revanche sa dégradation (protéasome).



★ **En période de jeûne**, le **glucagon** (ou en **période d'effort**, l'**adrénaline**) se fixe sur son récepteur membranaire pour activer l'**adénylate cyclase**. Cette dernière peut ainsi produire de l'**AMPc** qui assure la régulation de la **PKA** : la fixation de l'AMPc sur ses 2 sous-unités régulatrices libère les 2 sous-unités catalytiques permettant l'activation de la PKA. Une nouvelle enzyme intervient : la **PhK**. *Phosphorylée* par la PKA, elle sera à l'initiative de la dégradation du glycogène car elle régule **la GP** par *phosphorylation*.

Glucagon et adrénaline permettent également la **synthèse de l'inhibiteur 1** pour empêcher la glycogénogénèse.

★ **En situation post-prandiale**, l'**insuline** se fixe sur un récepteur pour faire rentrer le glucose dans les cellules. Elle permet également l'**activation de la PP1** en dégradant l'inhibiteur 1. S'ensuit alors la *déphosphorylation* de la **GP**, **Phk** et de **la GS**, active déphosphorylée, pour permettre la GGG.

